

PATENT APPLICATION

**ENTERIC SUSTAINED RELEASE FINE PARTICLES OF
TAMSULOSIN AND ITS SALT AND MANUFACTURING METHOD
THEREOF**

Inventor(s): Yoji Tanijiri, a citizen of Japan
Akira Ito, a citizen of Japan
Hiroya Sugao, a citizen of Japan
Tetsuya Tamura, a citizen of Japan
Mare Nishura, a citizen of Japan
Shigeru Yamazaki, a citizen of Japan
Takao Mizumoto, a citizen of Japan

Assignee: Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.
17-1 Hasune 3-chome, Itabashi-ku
Tokyo, , 174-8612

Entity: Large

Priority Information: This application claims priority to U.S. Provisional Patent Application No. 60/442,984, filed January 27, 2003, the teaching of which is hereby incorporated by reference.

明 細 書

タムスロシンまたはその塩の腸溶性徐放微粒子およびその製造法

This application claims priority to U.S. Provisional Patent Application No. 60/442,984, filed January 27, 2003, the teaching of which is hereby incorporated by reference.

技術分野

本発明は、口腔内崩壊錠に含むことが可能なタムスロシンまたはその塩の腸溶性徐放微粒子およびその製造法に関する。さらに詳しくは、本発明は、①タムスロシンまたはその塩、および少なくとも②腸溶性物質からなり、さらに必要に応じて③水不溶性物質を含む、以下の特徴を有する口腔内崩壊錠用腸溶性徐放微粒子、

- 1) 平均粒子径が約 $5 - 250 \mu\text{m}$ の粒子であり、かつ
 - 2) 該粒子を含む口腔内崩壊錠につき日本薬局方記載の溶出試験法で溶出試験を行うとき、
 - a) pH 1.2 における試験開始後 2 時間のタムスロシンまたはその塩の溶出率が 25% 以下、かつ
 - b) pH 6.8 におけるタムスロシンまたはその塩の 50% 溶出する時間が 0.5 - 5 時間の範囲である
- およびその製造法に関する。

背景技術

タムスロシンまたはその塩は、 α_1 受容体遮断作用に優れており、前立腺肥大症に伴う排尿障害等の治療薬として有用な医薬品である。該薬物は、その放出を制御しない場合、急激な血漿中濃度の立ち上がり起因する起立性低血圧の副作用が生じることが報告されている。現在市販されている塩酸タムスロシンを含有する製剤は、このような知見を基に投与後初期の薬物放出を十分に制御するとともに、投与後 5 - 6 時間に亘って、急激な薬物放出を回避しつつ、徐々に薬物放出をする腸溶性のカプセル製剤として開発された。なお当該カプセル製剤に含まれる腸溶性の顆粒は、平均粒子径が $350 \mu\text{m} - 1000 \mu\text{m}$ 程度であり、本発明者らの日本薬局方（以下日局と記載する）記載の方法でのカプセル製剤の溶出試験結果は、以下

のようであった。日局崩壊試験法第1液（pH 1.2）、パドル法50回転で2時間値が約5%、日局崩壊試験法第2液（pH 6.8）、パドル法100回転で1.5時間値が約44%。

一方、患者のコンプライアンス改善の重要性が提唱され、高齢者、小児など嚥下力の弱い患者が水なしでも容易に薬剤を服用できるようにするために、口腔内で速やかに崩壊する口腔内崩壊錠が種々開発されており、適用薬物の増大に伴って、徐放性の付与も要求されている。

口腔内崩壊錠に徐放性の機能を付与させる技術として、以下の報告がされている。米国特許出願6,413,549号には、薬物粒子を含有させた凍結乾燥法によって製造される口腔内崩壊錠が記載されている。該公報には粒子が小さくなるに従って、薬物放出速度が速くなること、平均粒子径が約500 μ m程度、例えば75-400 μ mのサイズの粒子であれば均一な被覆が可能であり、100 μ m以下の粒子への均一な被覆が困難なことが開示されている。

国際公開パンフレットWO 00/24379には、口腔内崩壊錠に適用可能な転動造粒法および徐放性等を付与するための適当な被覆による平均粒子径60-200 μ mの球形微粒子の製造方法が記載されており、種々文献に開示する一般的な被覆基剤により被覆を施すことが開示されている。また特開平11-35451号公報、国際公開パンフレットWO 95/20380には、それぞれの口腔内崩壊錠に適当な徐放化処理を施した粒子を含めることができる旨の記載がされている。

しかし何れの文献においても、タムスロシンまたはその塩に適用できる旨の具体的な手段を開示した口腔内崩壊錠に適用可能な腸溶性徐放微粒子の記載はなく、タムスロシンを該微粒子に適用する際の課題すら開示されていない。

したがって、口腔内崩壊錠に適用可能な平均粒子径約5 μ m-約250 μ mの微粒子であり、タムスロシンまたはその塩に適した溶出挙動を有する腸溶性徐放微粒子は、未だ知られていない。

発明の開示

このような状況下、本発明者らはタムスロシンまたはその塩を含有した、口腔内崩壊錠に適用可能な腸溶性徐放微粒子の検討に着手した。平均粒子径を約5 μ m-

約250 μm の微粒子とすることで、口腔内崩壊錠に含有させた際の口腔内でのザラツキ感を軽減することが可能となった。しかしその反面、微粒子は表面積が大きいため、薬物の溶出制御は極めて困難であった。すなわち溶出試験初期の溶出を抑制すると溶出試験後期の最終的な薬物溶出も抑制され、逆に溶出試験後期の溶出を速めるよう意図すると溶出試験初期の十分な溶出抑制が達成されなかった。よって口腔内崩壊錠に適用可能な平均粒子径約5 μm －約250 μm の微粒子に、塩酸タムスロシンまたはその塩を適用する際の課題が初めて明らかとなり、平均粒子径が350 μm －1000 μm である通常の顆粒剤より小さい微粒子の溶出制御、特にタムスロシンまたはその塩に適した溶出挙動を得ることが課題であった。市販のカプセル製剤の溶出挙動を参考に、副作用である起立性低血圧を抑制するためには、急速な溶出を回避することが必要なことに鑑み、pH 6.8の試験液で50%溶出時間を2時間と同程度か、またはそれ以上の溶出制御を施すことを目標とした。具体的にはpH 1.2における試験開始後2時間の溶出率を25%以下、かつpH 6.8における50%溶出時間を0.5－5時間とすることを目標とした。

これらの課題を解決するべく鋭意検討を行った結果、薬物溶出の制御機構を選択することにより、タムスロシンまたはその塩を含有する平均粒子径が約5 μm －約250 μm の微粒子において、溶出試験初期の溶出を抑制するとともに、溶出試験後期の過度な溶出抑制を回避することが可能となった。

更にこれら腸溶性徐放微粒子を口腔内崩壊錠に含有させ、良好な口腔内崩壊性、錠剤硬度、および溶出等が達成されることを確認し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

1. ①タムスロシンまたはその塩、および少なくとも②腸溶性物質からなり、さらに必要に応じて③水不溶性物質を含む、以下の特徴を有する口腔内崩壊錠用腸溶性徐放微粒子、
 - 1) 平均粒子径が約5－250 μm の粒子であり、かつ
 - 2) 該粒子を含む口腔内崩壊錠につき日本薬局方記載の溶出試験法で溶出試験を行うとき、
 - a) pH 1.2における試験開始後2時間のタムスロシンまたはその塩の溶出率が25%以下、かつ

- b) pH 6.8におけるタムスロシンまたはその塩の50%溶出する時間が0.5～5時間の範囲である
2. 腸溶性物質が、腸溶性高分子および／または高級脂肪酸である上記1に記載の口腔内崩壊錠用腸溶性徐放微粒子、
 3. 水不溶性物質が、水不溶性高分子および／またはワックス類である上記2に記載の口腔内崩壊錠用腸溶性徐放微粒子、
 4. タムスロシンまたはその塩の溶出を制御膜および／またはマトリックスで制御することを特徴とする上記3に記載の口腔内崩壊錠用腸溶性徐放微粒子、
 5. 腸溶性基剤を含む層またはマトリックスを、溶出液と接する層または最外層に配置し、水不溶性物質を含む層を、少なくとも腸溶性基剤の層よりも内層に配置する上記4に記載の口腔内崩壊錠用腸溶性徐放微粒子、
 6. ①タムスロシンまたはその塩、および少なくとも②腸溶性物質からなり、さらに必要に応じて③水不溶性物質を含む、以下の特徴を有する口腔内崩壊錠用腸溶性徐放微粒子の製造方法、
 - 1) 平均粒子径が約5～250 μ mの粒子であり、かつ
 - 2) 該粒子を含む口腔内崩壊錠につき日本薬局方記載の溶出試験法で溶出試験を行うとき、
 - a) pH 1.2における試験開始後2時間のタムスロシンまたはその塩の溶出率が25%以下、かつ
 - b) pH 6.8におけるタムスロシンまたはその塩の50%溶出する時間が0.5～5時間の範囲である

に関する。

本発明における「腸溶性物質」とは、例えばpH 5.0～9.0、好ましくはpH 5.5～7.5で少なくとも部分的に溶解する腸溶性高分子または他の腸溶性基剤を意味する。腸溶性高分子として、具体的にはヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルエチルセルロースフタレート、カルボキシメチルエチルセルロースなどの腸溶性セルロース誘導体、メタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合

体(例えば、商品名：オイドラギットL100、オイドラギットS、いずれもレーム社製)、メタアクリル酸・アクリル酸エチル共重合体(例えば、商品名：オイドラギットL100-55、オイドラギットL30-D55、レーム社製)などの腸溶性アクリル酸系共重合体、他の腸溶性基剤としては、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸等の高級脂肪酸が挙げられる。なかでも、メタアクリル酸・アクリル酸エチル共重合体、ステアリン酸が好ましい。これらの腸溶性物質は、2種以上を適宜組み合わせる用いることが可能である。さらに、下記に示すようなpH非依存性の水不溶性物質を適宜配合することで、徐放性機能を達成するだけでなく、より容易に腸溶性の機能を達成することもできる。

本発明の「水不溶性物質」は、微粒子を被覆するのに適した水不溶性高分子、あるいはワックス類であれば特に制限されない。具体的には水不溶性高分子としては、エチルセルロース、アクアコート(商品名、旭化成社製)などの水不溶性セルロースエーテル、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体(例えば、商品名：オイドラギットRS、レーム社製)、メタアクリル酸メチル・アクリル酸エチル共重合体(例えば、商品名：オイドラギットNE30D、レーム社製)などの水不溶性アクリル酸系共重合体等が挙げられる。とりわけエチルセルロース、アクアコートなどの水不溶性セルロースエーテルが好ましい。

本発明のワックス類は、例えば硬化ひまし油、硬化ヤシ油、牛脂等の固形油脂、セチルアルコール、ステアリルアルコール等の高級アルコール等が挙げられる。

これら高分子、ワックス類は、目標とする溶出制御を行うために、1種または2種以上を適宜組み合わせる用いることもできる。

また、これら物質で被覆した微粒子からの薬物溶出の制御を容易にするために、上記水不溶性高分子あるいはワックス類等に水溶性高分子、糖類、塩類等を配合することができる。かかる物質としては、水溶性高分子として、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコールなどが挙げられ、糖類として、マルトース、マルチトール等、塩類として塩化ナトリウム等が挙げられる。ここで用いられる高分子および糖類等の配合量は、薬物の溶出速度を制御するために適宜調整することができる。またこれ

ら高分子および糖類等は、1種または2種以上を組み合わせることもできる。

また成膜性を向上させる為に、可塑剤を添加することができる。かかる可塑剤としては、例えば、トリアセチン、クエン酸トリエチル、セバシン酸ジブチル、アセチル化モノグリセリド、オイドラギットNE30D(商品名、レーム社製)等が挙げられ、好ましくはトリアセチン、オイドラギットNE30Dである。

本発明における「腸溶性徐放微粒子」とは、少なくともタムスロシンまたはその塩と腸溶性物質を含む腸溶性の徐放微粒子を意味し、必要に応じて更に水不溶性物質を含むことが可能である。また以下に示す本発明腸溶性徐放微粒子の薬物溶出の制御機構によりタムスロシンまたはその塩を含む平均粒子径が約 $5\mu\text{m}$ —約 $250\mu\text{m}$ の微粒子においても、溶出試験初期の溶出を抑制するとともに、溶出試験後期の過度な溶出抑制の回避が達成された。

本発明腸溶性徐放微粒子の薬物溶出の制御機構には、以下の3つ態様が考えられる。

- a. 膜制御型
- b. マトリックス型
- c. 膜制御型とマトリックス型の複合型

「膜制御型」とは、「制御膜で制御」する製剤のタイプを意味し、薬物を高分子などの溶出制御膜で覆ったものである。例えば薬物を含む層の上に高分子等を被覆し、薬物の溶出を高分子等の膜により制御する薬物溶出の制御機構である。

「マトリックス型」とは、「マトリックスで制御」する製剤のタイプを意味し、薬物を高分子やワックス類などの基剤中に分散させたものである。例えば薬物を高分子等の網目構造の中に保持することにより薬物溶出を制御する薬物溶出制御機構である。

「複合型」とは、「制御膜およびマトリックスで制御」する製剤のタイプを意味し、膜制御型とマトリックス型の両者を利用したものであり、例えばマトリックス型の溶出制御を施した後に、さらに膜制御型による溶出制御を施した態様により薬物の溶出を制御する薬物溶出制御機構である。

膜制御型の腸溶性徐放微粒子は、膜制御型の徐放性の微粒子を調製し、その微粒子を腸溶性とすることで得ることができる。例えば市販の微結晶セルロース粒(ア

ピセル粒、旭化成製、商品名：セルフシア102等）をコアとして、流動層コーティング、転動流動コーティング等の既知のコーティング装置により薬物を被覆した後、さらに水不溶性高分子またはワックス類を被覆し、溶出制御膜を形成させることにより徐放性の微粒子を得る。また攪拌造粒法、転動流動造粒法または噴霧乾燥法により薬物を含むコアを調製した後、水不溶性高分子またはワックス類を被覆し溶出制御膜を形成させることにより得ることも可能である。更に上記のコーティング装置を用いて、得られた徐放性の微粒子に腸溶性物質を被覆することにより、膜制御型の腸溶性徐放微粒子を得ることができる。これらの方法に限定はされないが、膜制御型の場合には、水不溶性物質を含む層を内側に、腸溶性物質を含む層を外側に配すると、好都合である。

マトリックス型の腸溶性徐放微粒子は、例えば、特公平7-72129号公報に開示されているように、薬物と微結晶セルロースに腸溶性物質を加え攪拌造粒または転動流動造粒により得ることができる。また、薬物と腸溶性物質との溶液または懸濁液または熔融物をスプレードライヤー等の適切な機器を用いて噴霧乾燥、噴霧冷却等により得ることができる。あるいは薬物と腸溶性物質との溶液または懸濁液または熔融物をコアの周りに流動層コーティング、転動流動コーティング等の既知のコーティング装置により被覆することにより得ることが可能である。必要に応じて水不溶性物質を添加することも可能である。

複合型の腸溶性徐放微粒子は、例えば攪拌造粒法、転動流動造粒法、噴霧乾燥法または噴霧冷却により薬物と水不溶性物質等を含む徐放性の微粒子を調製した後、腸溶性物質を被覆し溶出制御膜を形成させることにより得ることができる。またコアに薬物と水不溶性物質の溶液または懸濁液を被覆して徐放性の微粒子とした後、腸溶性物質を被覆し、得ることも可能である。

上述の方法で用いられるコアとしては、市販の微結晶セルロース粒の他に、例えば、徐放性の微粒子の大きさ（平均粒子径が約 $250\mu\text{m}$ 以下）を考慮し、約 $5\mu\text{m}$ —約 $150\mu\text{m}$ の一般の結晶性賦形剤、具体的には結晶乳糖、グラニュー糖、食塩、コーンスターチなどを用いることもできる。この時、コアとなる賦形剤のエッジ部分に丸みを施すために予め水溶性高分子、水不溶性高分子などを被覆したコアを用いることもできる。これら徐放性の微粒子を調製する際に用いられる溶媒は、

例えば水、有機溶媒等である。有機溶媒としては、例えばアルコール類、具体的にはメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノールなど、ハロゲン化アルカン類、具体的にはジクロロメタン、クロロホルム、クロロエタン、トリクロロエタン、四塩化炭素など、ケトン類、具体的にはアセトン、メチルエチルケトンなど、ニトリル類、具体的にはアセトニトリルなど、炭化水素類、具体的には *n*-ヘキサン、シクロヘキサンなどを挙げることができる。これらの有機溶媒は、1種または2種類以上適宜の割合で混合して用いてもよく、水との適当な比率の混合液として用いてもよい。

本発明でいう「口腔内崩壊錠」とは、口腔内における製剤の崩壊が一定時間内、具体的には2分以内、好ましくは1分以内に起こる錠剤起こる錠剤その他錠剤に類する製剤を意味し、具体的には例えば国際公開パンフレットWO98/02185、国際公開パンフレットWO95/20380、特開平10-182436号公報、特公平5-500956号公報、特公昭62-50445号公報、特許第287346号公報等で開示されているものが挙げられる。

以下、本発明のタムスロシンまたはその塩の腸溶性徐放微粒子およびその製造について詳細に説明する。

本発明に用いられる薬物は、タムスロシンまたはその塩であり、フリー体または製薬的に許容され得る塩のいずれをも用いることができる。タムスロシンの製薬学的に許容される塩としては、具体的には塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸との塩、ギ酸、酢酸、シュウ酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等の有機酸との塩が挙げられ、特に塩酸塩が好ましい。

薬物の配合量は、治療上有効な量で、0.1mg-0.8mgが好ましい。

また本発明の効果を妨げない範囲において、他の薬物を含有することも可能である。

薬物は、薬物の放出を制御した微粒子となるよう、適切な徐放化処理が施され、腸溶性徐放微粒子に含有される。この腸溶性徐放微粒子の粒子径は、口腔内でのザラツキ感が軽減される範囲であれば特に制限されない。例えば通常平均粒子径として平均粒子径が約250 μ m以下が好ましく、さらに好ましくは平均粒子径が約5

μm —約250 μm 、平均粒子径が約50 μm —約250 μm が最も好ましい。5 μm より小さいと、徐放性の付与が困難となり、250 μm より大きいと口腔内のザラツキ感等の違和感を感じるようになる。

また本発明腸溶性徐放微粒子は、粒子を含む口腔内崩壊錠につき日本薬局方記載の溶出試験法で溶出試験を行うとき、pH1.2における溶出試験において、2時間後の溶出率が0%—約25%、好ましくは0%—約15%である溶出性を示す。胃内滞留の時間が2時間程度と言われていることから、胃内を想定したpHにおいて、約25%以下の溶出に制御することで、副作用を低減しうるからである。

本発明に用いられる水不溶性高分子、ワックス類、水溶性高分子などの配合割合は、pH6.8における溶出試験において、50%溶出する時間が30分—5時間、好ましくは30分—4時間を示すように適宜調整される。50%溶出をこれら時間に合わせることによって、上記pH1.2における溶出の制御と同様、タムスロシンの副作用を低減できうるからである。

また本発明に用いられる腸溶性高分子、可塑剤などの配合割合は、pH1.2における溶出試験において、2時間後の溶出率が25%以下を示すように適宜調整される。

タムスロシンまたはその塩の、薬物としての効果を十分に引き出すには、上述の

- a. 膜制御型
- b. マトリックス型
- c. 膜制御型とマトリックス型の複合型

の態様が望ましいが、更に以下により溶出率の最適化が可能となる。

- ・腸溶性基剤を含む層またはマトリックスを、溶出液と接する層または最外層に配置する。

- ・水不溶性物質を含む場合は、水不溶性物質を含む層を、少なくとも腸溶性基剤の層よりも内層にする。

「少なくとも」とは、多くの層が存在しても良く、水不溶性物質を含む層が腸溶性基剤を含む層よりも内側である限りにおいては、他の層が間に含まれても良いことを意味する。

得られた腸溶性徐放微粒子は、適切な賦形剤、必要により結合剤とともに口腔内

崩壊錠とすることができる。口腔内崩壊錠は、公知の方法により調製すればよく、一般に鑄型タイプ、湿製タイプ、通常打錠タイプに大別され、いずれのタイプを適用してもよい。鑄型タイプの口腔内崩壊錠は、特公昭62-50445号公報、特許2807346号公報に開示されているように、賦形剤等の溶液または懸濁液を鑄型に充填し、乾燥して製するものである。腸溶性徐放微粒子を含有する鑄型タイプの口腔内崩壊錠は、例えば本発明腸溶性徐放微粒子、糖類などの賦形剤およびゼラチン、寒天などの結合剤の溶液または懸濁液をPTPポケットに充填後、凍結乾燥、減圧乾燥、低温乾燥などの方法により水分を除去して製することができる。湿製タイプの口腔内崩壊錠は、特開平09-309821号公報、特開平09-309822号公報に開示されているように、糖類等の賦形剤を湿潤させ、低圧で打錠した後、乾燥して製するものである。腸溶性徐放微粒子を含有する湿製タイプの口腔内崩壊錠を調製するには、例えば腸溶性徐放微粒子、糖類などの賦形剤を少量の水あるいは水とアルコールの混液で湿潤させ、この湿潤混合物を低い圧力で成形後、乾燥させ製することができる。通常打錠タイプの場合は、国際公開パンフレットWO95/20380、米国特許出願10/142,081号に開示されているように、通常の打錠工程を経て調製するものである。腸溶性徐放微粒子を含有する通常打錠タイプの口腔内崩壊錠を調整するには、例えば糖類と本発明腸溶性徐放微粒子と成形性の低い糖類などの賦形剤および／または溶融性糖類を成形性の高い糖類または水溶性高分子の水溶液で造粒後、打錠し、その後、加湿乾燥処理あるいは加熱処理を行う。この処理により錠剤強度向上をはかり口腔内崩壊錠として製することができる。または、特開平10-182436号公報、特公平5-500956号公報に開示されているように、腸溶性徐放微粒子と糖類などの賦形剤と崩壊剤または発泡性成分を混合後、打錠し口腔内崩壊錠として製することができる。

腸溶性徐放微粒子の錠剤中の配合割合は、錠剤重量に対して1-50w/w%が好ましく、さらに好ましくは5-20w/w%である。腸溶性徐放微粒子の配合量が1%より少ない場合、含量均一性を確保できないことが懸念される。また50%より多い場合には、口腔内崩壊錠としての特性が達成できないことが懸念される。

本発明に用いられる「賦形剤」としては、医薬的に許容される糖、糖アルコールであれば特に制限されない。例えば国際公開パンフレットWO95/20380に

開示の成形性の低い糖類、具体的にはキシリトール、エリスリトール、グルコース、マンニトール、白糖、または乳糖が好ましく、マンニトール、乳糖、エリスリトールがさらに好ましいものとして挙げられる。また、かかる糖類は1種または2種以上組合せて用いることができる。

本発明に用いられる「結合剤」としては、国際公開パンフレットWO 95/20380に開示の成形性の高い糖類若しくは水溶性高分子物質が選ばれ、例えば成形性の高い糖類としては、マルトース(好ましくはアメ粉(マルトース83%以上含有))、トレハロース、ソルビトール、またはマルチトールが挙げられ、マルトース、トレハロースが好ましい。また、水溶性高分子物質としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、アラビアゴム末、ゼラチン、プルランなどが挙げられる。かかる「結合剤」は1種または2種以上組合せて用いることができる。

本発明に用いられる「賦形剤」の配合量は、腸溶性徐放微粒子の配合量および/または錠剤の大きさに応じ適宜調整される。通常錠剤1錠あたり20-1000mgが好ましく、さらに好ましくは50-500mgであり、さらにまた好ましくは100-400mgである。また、錠剤重量に対しては30-99.5w/w%が好ましく、さらに好ましくは50-95w/w%である。賦形剤の配合量が20mgより少ない場合、または錠剤重量に対して30w/w%よりも少ない場合には、口腔内崩壊錠とした際に、崩壊遅延等の諸問題を生じ、良好な特性が得られない可能性がある。口腔内での十分な崩壊性が達成できないことが懸念される。また1000mgより多い場合には、口腔内の唾液量に対する賦形剤量が多すぎることもあり、口中に含んだとき違和感が生じる。

また、本発明に用いられる「結合剤」の配合量は、通常、腸溶性徐放微粒子および/または本発明に用いられる「賦形剤」の重量に対し、0.5-25w/w%が好ましく、さらに好ましくは2-20w/w%であり、さらにまた好ましくは、5-10w/w%であるか、もしくは、製剤全体の1-20w/w%である。「賦形剤」の重量に対し0.5w/w%より少ない、若しくは製剤全体の1w/w%より少ないと、結合剤としての機能を十分に発揮しないことが懸念される。また「賦形剤」の重量に対し、25w/w%より多い、若しくは製剤全体の20w/w%より

多いと、口腔内崩壊錠とした際に、崩壊遅延等の諸問題を生じ、良好な特性が得られない可能性がある。本発明に用いられる「賦形剤」に対する「結合剤」の配合割合は、好ましくは99.5 : 0.5 - 75 : 25であり、より好ましくは98 : 2 - 80 : 20である。

本発明に用いられる「賦形剤」以外に、医薬的に許容され、添加物として使用される各種添加剤を配合することができる。これら添加剤は腸溶性徐放微粒子を造粒する際に、賦形剤と共に配合させることもでき、また錠剤化する際に本発明組成物と混合して用いることもできる。かかる添加剤としては、例えば、希釈剤(増量剤)、崩壊剤、結合剤、酸味料、発泡剤、人工甘味料、香料、滑沢剤、着色剤、安定化剤などが挙げられる。かかる添加剤は1種または2種以上組合せて使用することができる。また、その配合量は、通常当業者が製薬的に使用し、本発明の効果を損なわない範囲内であれば特に制限されない。

希釈剤としては、結晶セルロース等を挙げることができる。

崩壊剤では、例えば、コーンスターチなどのデンプン類、カルメロースカルシウム、部分アルファー化デンプン、クロスポビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。酸味料では、例えば、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸等が挙げられる。発泡剤では、例えば、重曹等が挙げられる。人口甘味料としては、例えば、サッカリンナトリウム、グリチルリチンニカリウム、アスパルテム、ステビア、ソーマチン等が挙げられる。香料では、例えば、レモン、レモンライム、オレンジ、メントール等が挙げられる。滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ショ糖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、タルク、ステアリン酸等が挙げられる。着色剤で、例えば、食用黄色5号、食用赤色2号、食用青色2号などの食用色素；食用レーキ色素；ベンガラ等が挙げられる。安定化剤は、薬物ごとに各種検討の上選択される。これらの添加剤は、1種または2種以上組合せて、適宜適量添加することができる。

本発明の腸溶性徐放微粒子を口腔内崩壊錠に含有させた際の溶出は、日本薬局方溶出試験法に従って溶出試験を行った時、pH 1.2における溶出試験において、2時間後の溶出率が25%以下、より好ましくは15%以下で、かつ、pH 6.8における溶出試験において、50%溶出する時間が30分 - 5時間で、好ましくは

30分～4時間である。これら溶出は、タムスロシンまたはその塩の副作用の点、および効果の点から、タムスロシンまたはその塩に適した溶出である。腸溶性徐放微粒子と腸溶性徐放微粒子を含有する口腔内崩壊錠の溶出は、ほぼ同様であり、本発明腸溶性徐放微粒子の効果を確認するには、いずれの溶出を測定してもよい。

以下、本発明の腸溶性徐放微粒子の製造工程、および本発明の腸溶性徐放微粒子を含有する口腔内崩壊錠の製造工程、特に製造条件等について詳細に説明する。

本発明の腸溶性徐放微粒子を含有する口腔内崩壊錠の製造法は、(a)：タムスロシンまたはその塩を含有し、その溶出速度が制御された腸溶性徐放微粒子の製造工程、および(b)：「腸溶性徐放微粒子」および「賦形剤」、必要により「結合剤」とともに口腔内崩壊錠とする工程で説明される。

工程(a)：腸溶性徐放微粒子製造工程

腸溶性徐放微粒子は公知の装置により製造される。目的とする溶出制御が得られるものであればその方法は特に制限されず、適宜選択することができる。

膜制御型は、例えば市販の結晶セルロース粒や平均粒子径が約5 μm ～約150 μm の一般の結晶性賦形剤、具体的には結晶乳糖、グラニュー糖、食塩、コーンスターチなどをコアとして、ヒドロキシプルピルセルロース等の結合剤を用いて薬物を被覆後、水不溶性高分子物質、ワックス状物質等の高分子物質をさらに被覆し、徐放性の微粒子とする。あるいは、攪拌造粒法、転動流動造粒法または噴霧乾燥法により薬物と結晶セルロース等からなるコアを調製した後、水不溶性高分子またはワックス類を被覆し、徐放性の微粒子とする。このとき、水不溶性高分子またはワックス類の量は、目標とする溶出速度を達成できれば制限はなく、例えば薬物を含むコアに対し5～50%量、好ましくは10～25%である。得られた徐放性の微粒子に腸溶性物質を被覆することで膜制御型の腸溶性徐放微粒子を得ることができる。このとき、腸溶性物質の量は、目標とする溶出速度を達成できれば制限はなく、例えば薬物を含むコアに対し5～100%量、好ましくは20～80%、より好ましくは25～50%である。

マトリックス型は、例えば市販の結晶セルロース粒や一般の結晶性賦形剤、具体的には結晶乳糖、グラニュー糖、食塩、コーンスターチなどをコアとして、腸溶性物質を用いて薬物とともに被覆し、腸溶性徐放微粒子とする。あるいは、薬物と微

結晶セルロースに腸溶性物質を加え攪拌造粒法または転動流動造粒法により腸溶性徐放微粒子とする。あるいは、薬物と腸溶性物質との溶液または懸濁液または熔融物をスプレードライヤー等の適切な機器を用いて噴霧乾燥法、または噴霧冷却法により腸溶性徐放微粒子とすることも可能である。このとき、マトリックスを形成する物質の量は、目標とする溶出速度を達成できれば制限はなく、例えば薬物1部に対し10-200部、好ましくは50-100部である。

複合型は、例えば市販の結晶セルロース粒や一般の結晶性賦形剤、具体的には結晶乳糖、グラニュー糖、食塩、コーンスターチなどをコアとして、水不溶性高分子物質、ワックス状物質等の高分子物質を用いて薬物とともに被覆し、徐放性の微粒子とする。あるいは、薬物と微結晶セルロースに水不溶性物質を加え攪拌造粒法または転動流動造粒法により徐放性の微粒子とする。あるいは、薬物と水不溶性物質との溶液または懸濁液または熔融物をスプレードライヤー等の適切な機器を用いて噴霧乾燥法により徐放性の微粒子とすることも可能である。これら徐放性の微粒子に腸溶性物質をさらに被覆し、複合型の腸溶性徐放微粒子とする。

被覆には、例えば流動層造粒機等が選択される。水を用いた被覆の場合には品温が約40℃-約60℃、有機溶媒を用いた場合には約30℃-約60℃付近の温度となるように、設定温度、さらには噴霧液量、噴霧風量等を設定する。被覆する薬物の濃度、高分子物質の比率、量等は、目標とする溶出の速度に応じて適宜調整できる。

腸溶性徐放微粒子は、公知の方法により徐放性の微粒子に腸溶性高分子を被覆し製造される。目的とする溶出制御が得られるものであればその方法は特に制限されず、適宜選択することができる。例えば、流動層造粒機等が選択される。水を用いた被覆の場合には品温が約40℃-約60℃、有機溶媒を用いた場合には約30℃-約60℃付近の温度となるように、設定温度、さらには噴霧液量、噴霧風量等を設定する。被覆する高分子物質の比率、量等は、目標とする溶出の速度に応じて適宜調整できる。

工程（b）：口腔内崩壊錠とする工程

「腸溶性徐放微粒子」および「賦形剤」、必要により「結合剤」とともに公知の方法により口腔内崩壊錠に製造される。

鑄型タイプの場合は、特公昭62-50445号公報、特許第2807346号に開示されているように、腸溶性徐放微粒子、糖類などの賦形剤およびゼラチン、寒天などの結合剤の溶液または懸濁液をPTPポケットに充填後、凍結乾燥、減圧乾燥、低温通風乾燥などの方法により水分を除去して口腔内崩壊錠として製することができる。湿製タイプの場合は、特開平09-309821号公報、特開平09-309822号公報に開示されているように、腸溶性徐放微粒子、糖類などの賦形剤を少量の水あるいは水とアルコールの混液で湿潤させ、この湿潤混合物を低い圧力で成形後、乾燥させ口腔内崩壊錠として製することができる。一般錠剤タイプの場合は、国際公開パンフレットWO95/20380、国際公開パンフレットWO02/092057に開示されているように、腸溶性徐放微粒子と成形性の低い糖類などの賦形剤および／または熔融性糖類を成形性の高い糖類または水溶性高分子の水溶液で造粒後、打錠し、その後、加湿乾燥処理あるいは加熱処理により錠剤強度向上をはかり口腔内崩壊錠として製することができる。または、特開平10-182436号公報、特公表平5-500956号公報に開示されているように、腸溶性徐放微粒子と糖類などの賦形剤と崩壊剤または発泡性成分を混合後、打錠し口腔内崩壊錠として製することができる。

したがって、本発明の腸溶性徐放微粒子を用いる限りにおいては、種々のタイプの口腔内崩壊錠とすることが可能となる。

「乾燥」は、水分を除去できればよく、凍結乾燥、減圧乾燥、低温通風乾燥などの当該分野において任意慣用の方法を選択できる。

「造粒」は、例えば、流動層造粒、攪拌造粒法、転動造粒法などを選択することができる。中でも生産性の面から流動層造粒法が好ましい。このとき、配合する糖類の平均粒子径が腸溶性徐放微粒子の平均粒子径より大きい場合、ハンマーミル、サンプルミル、ピンミルなどの適当な粉碎機を用いて糖類を粉碎して用いることが好ましい。

「打錠」は、自体公知の方法で行われる。かかる「打錠」は、先の「造粒物」にステアリン酸カルシウム等の滑沢剤をはじめ、必要な添加剤を配合後、例えば単発打錠機またはロータリー打錠機等通常の打錠機を用いて行うことができる。また、前記「造粒物」を外部滑沢打錠機を用いて錠剤とすることもできる。打錠圧は、通

常約25－約800kg／杵が好ましく、約50－約500kg／杵がより好ましく、約50－約300kg／杵が最も好ましい。

図面の簡単な説明

図1は、実施例1の錠剤および徐放性微粒子の日本薬局方崩壊試験第一液における溶出試験結果である。

図2は、実施例1の錠剤および徐放性微粒子の日本薬局方崩壊試験第二液における溶出試験結果である。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例を挙げてさらに本発明を説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

口腔内崩壊錠の評価方法

〔硬度試験〕 Schleuniger錠剤硬度計(シュロイニゲル社製)を用いて測定した。試験は5錠で行い、その平均値を示す。錠剤の硬度は、錠剤を砕くに要する力(単位kp)で表され、数値が大きいほど錠剤は強い。

〔磨損度〕 磨損度試験器(型番 PTFR-A、PHARMA TEST社製)を用いて測定した。磨損度は6gないし6.5gの錠剤を取り、25rpmの回転速度にて100回転後の錠剤の重量損失の百分率で表され、その値が小さいほど錠剤表面は強い。

〔口腔内崩壊試験〕 健康な成人男子の口腔内に水分を口に含まず口腔内に本発明錠剤を含ませ、錠剤が唾液のみで完全に崩壊し溶解するまでの時間を測定した。

〔溶出試験〕 日本薬局法第12改正に従い、溶出試験法第2法にて実施した。

実施例1

塩酸タムスロシン80g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(TC5E、信越化学製) 80gを精製水304g、メタノール2736gの混液に溶解した。セルフィア102Y(商品名、旭化成製)4000gを流動層造粒機(フロイント産業製、FLO-5)に仕込み、サイドスプレー法にてこの溶液を被覆し(噴霧液量100g/min、

噴霧空気圧 4 kg/cm^2 、製品温度 40°C 、吸気温度 80°C)、塩酸タムスロシン粒子を得た。別に、エチルセルロース(日進化学) 533 g 、TC5E(商品名、信越化学製) 187 g を精製水 698 g 、メタノール 22582 g の混液に溶解した。塩酸タムスロシン粒子 4000 g を流動層造粒機(フロイント産業製、FLO-5)に仕込み、サイドスプレー法にてこの溶液を被覆し(噴霧液量 40 g/min 、噴霧空気圧 4 kg/cm^2 、製品温度 50°C 、吸気温度 60°C)、徐放性微粒子を得た。さらに、この徐放性微粒子 4000 g を流動層造粒機(フロイント産業製、FLO-5)に仕込み、サイドスプレー法にて、アクアコート(商品名、旭化成製) 2000 g 、Eudragit L 30 D 55(商品名、レーム社製) 4000 g 、Eudragit NE30 D(商品名、レーム社製) 667 g 、精製水 6667 g の混液を被覆し(噴霧液量 40 g/min 、噴霧空気圧 4 kg/cm^2 、製品温度 40°C 、吸気温度 60°C)、腸溶性徐放微粒子を得た。本発明の腸溶性徐放微粒子の平均粒径は $180 \mu\text{m}$ であった。

この腸溶性徐放微粒子 368 g 、マンニトール(東和化成工業製) 2560 g 、乳糖(ドモミルク製) 640 g を流動層造粒機(フロイント産業製、FLO-5)中にて、 400 g のマルトース(林原商事、商品名:サンマルトS)を含む $40\% \text{ w/w}$ 水溶液にて造粒し(噴霧液量 200 g/min 、噴霧空気圧 1.5 kg/cm^2 、製品温度 29°C 、吸気温度 80°C 、噴霧サイクル: $10 \text{ 秒噴霧} - 30 \text{ 秒乾燥}$)、造粒物を得た。

さらに得られた造粒物にステアリン酸カルシウム 32 g を混合後、ロータリー打錠機を用いて打錠圧 100 kg/punch 、初期硬度 1.0 kP にて1錠あたり塩酸タムスロシン 0.2 mg を含む 200 mg の錠剤を製した。つぎに、この錠剤を恒温恒湿機(タバイエスペック製、PR-35C)を用いて $25^\circ\text{C}/75\% \text{ RH}$ の加温、加湿下に 18 時間 保存した。その後、 $30^\circ\text{C}/40\% \text{ RH}$ で 3 時間 乾燥した。得られた錠剤は硬度 5.9 kp 、磨損度 0.8% 、口腔内崩壊時間 20 秒 を示した。

試験例 1 (溶出試験)

実施例 1 で得られた腸溶性徐放微粒子および錠剤の溶出試験を行った。試験条件は、パドル法 100 rpm にて行い、試験液として、日本薬局方崩壊試験法第一液(p

H1. 2) および同第二液 (pH 6. 8)、500 ml を用いた。

試験の結果、pH 1. 2 試験液において溶出試験開始後 2 時間で腸溶性徐放微粒子および錠剤は、それぞれ溶出率 10%、9% を示した。また pH 6. 8 試験液において腸溶性徐放微粒子および錠剤は、それぞれ、試験開始後 15 分で 27%、25%、1 時間で 58%、64%、4 時間で 89%、93% であった。(図 1、2)。

実施例 2

塩酸タムスロシン 80 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (TC 5 E、信越化学製) 80 g を精製水 304 g、メタノール 2736 g の混液に溶解した。セルフィア 102 (商品名、旭化成製、平均粒子径約 127 μm 、粒子径約 50 – 約 150 μm) 4000 g を流動層造粒機 (フロイント産業製、FLO-5) に仕込み、サイドスプレー法にてこの溶液を被覆し (噴霧液量 100 g/min、噴霧空気圧 4 kg/cm²、製品温度 40℃、吸気温度 80℃)、塩酸タムスロシン粒子を得た。

別に、エチルセルロース (日進化学) 43. 7 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (TC 5 E、商品名、信越化学製) 12. 3 g を精製水 43. 9 g、メタノール 833. 4 g の混液に溶解した。塩酸タムスロシン粒子 400 g を流動層造粒機 (フロイント産業製、uni-glatt) に仕込み、サイドスプレー法にてこの溶液を被覆し (噴霧液量 6 g/min、噴霧空気圧 4 kg/cm²、製品温度 40℃、吸気温度 63℃)、徐放性微粒子を得た。

さらに、この徐放性微粒子 300 g を流動層造粒機 (フロイント産業製、uni-glatt) に仕込み、サイドスプレー法にて、アクアコート (商品名、旭化成製) 90 g、Eudragit L30D55 (商品名、レーム社製) 180 g、Eudragit NE30D (商品名、レーム社製) 30 g、精製水 300 g の混液を被覆し (噴霧液量 6 g/min、噴霧空気圧 3 kg/cm²、製品温度 40℃、吸気温度 75. 5℃)、腸溶性徐放微粒子を得た。

本発明の腸溶性徐放微粒子の平均粒径は 157 μm であった。また、pH 1. 2 (局方 1 液) での薬物溶出性を評価したところ、試験開始後 2 時間において、4. 2% であった。さらに、pH 6. 8 (局方 2 液) での薬物溶出性を評価したところ、試

試験開始後1時間で30.0%、2時間で50.0%、6時間で79.4%であった。
この腸溶性徐放微粒子92.5g、ピンミル粉碎機（ホソカワミクロン製）にて粉碎したマンニトール（東和化成工業製）568.2g及び乳糖（ドモミルク製）142.1g、エリスリトール（日研化学製）72gを流動層造粒機（フロイント産業製、uni-glatt）中にて、18gのコポリピドン（BASF社製、商品名Kollidon VA64）を含む5% W/W水溶液にて造粒し（噴霧液量15g/min、噴霧空気圧0.5 kg/cm²、製品温度40℃、吸気温度70℃、噴霧サイクル：15秒噴霧－30秒乾燥）、造粒品を得た。

さらに得られた造粒品にステアリン酸カルシウム7.2gを混合後、ロータリー打錠機を用いて初期硬度0.6kpにて1錠あたり塩酸タムスロシン0.4mgを含む300mgの錠剤を製した。つぎに、この錠剤をプログラムオープン（型番MOV-112P、サンヨー社製）を用いて、120℃で13分間加熱し、その後、室温にて30分間放冷し、口腔内崩壊錠を得た。得られた錠剤は硬度6.8kp（n=5）、磨損度0.28%（100回転）、口腔内崩壊時間27秒（n=1）を示した。
また、本錠剤のpH1.2（局方1液）での薬物溶出性を評価したところ、試験開始後2時間において、4.9%であった。さらに、pH6.8（局方2液）での薬物溶出性を評価したところ、試験開始後1時間で31.1%、2時間で52.8%、6時間で88.8%であった。

実施例3

塩酸タムスロシン5.25g、アクアコート（商品名、旭化成製）1102.5g、Eudragit NE30D（商品名、レーム社製）122.5g、精製水525gの混液を調製した。セルフィア102（商品名、旭化成製、平均粒子径約127μm、粒子径約50－約150μm）350gを流動層造粒機（フロイント産業製、uni-glatt）に仕込み、サイドスプレー法にてこの溶液を被覆し（噴霧液量7g/min、噴霧空気圧3.0kg/cm²、製品温度45℃、吸気温度80℃）、塩酸タムスロシン含有徐放性微粒子を得た。

さらに、この徐放性微粒子350gを流動層造粒機（フロイント産業製、uni-glatt）に仕込み、サイドスプレー法にて、アクアコート（商品名、旭化成製）

117 g、Eudragit L30D55（商品名、レーム社製）408 g、Eudragit NE30D（商品名、レーム社製）58 g、精製水583 gの混液を被覆し（噴霧液量6 g/min、噴霧空気圧3.5 kg/cm²、製品温度43℃、吸気温度75℃）、腸溶性徐放微粒子を得た。

本発明の腸溶性徐放微粒子の平均粒径は202 μmであった。また、pH1.2（局方1液）での薬物溶出性を評価したところ、試験開始後2時間において、13%であった。さらに、pH6.8（局方2液）での薬物溶出性を評価したところ、試験開始後1時間で39%、3時間で55%、6時間で64%であった。

この腸溶性徐放微粒子38 g、マンニトール（東和化成工業製）159.6 g及び乳糖（ドモミルク製）159.6 gを流動層造粒機（フロイント産業製、uni-glatt）中にて、19 gのマルトース（林原商事、商品名：サンマルトS）を含む30%W/W水溶液にて造粒し（噴霧液量15 g/min、噴霧空気圧1.5 kg/cm²、製品温度35℃、吸気温度90℃、噴霧サイクル：60秒噴霧－60秒乾燥）、造粒品を得た。

さらに得られた造粒品にステアリン酸カルシウム3.8 gを混合後、ロータリー打錠機を用いて初期硬度1.3 kpにて1錠あたり塩酸タムスロシン0.2 mgを含む380 mgの錠剤を製した。つぎに、この錠剤を恒温恒湿機（タバイ製、ビルドインチャンバーTBL-2N1AGP）を用いて25℃/70%RHの加温、加湿下に18時間保存した。その後、30℃40%RHで4時間乾燥し本発明の錠剤を得た。得られた錠剤は硬度4.3 kp、摩損度0.7%、口腔内崩壊時間25秒を示した。

また、本錠剤のpH1.2（局方1液）での薬物溶出性を評価したところ、試験開始後2時間において、15%であった。さらに、pH6.8（局方2液）での薬物溶出性を評価したところ、試験開始後1時間で37%、3時間で53%、6時間で63%であった。

実施例4

溶解したステアリン酸99部に塩酸タムスロシン1部を分散した後、スプレードライヤー（大川原化工機製、DL-8）を用いてスプレーコンジューリング（送液速度

47 g/min、アトマイザーディスク回転速度2500 rpm)を行い、腸溶性徐放微粒子を得た。本発明の腸溶性徐放微粒子の平均粒径は198 μmであった。また、pH1.2(局方1液)での薬物溶出性を評価したところ、試験開始後2時間において、10%であった。さらに、pH6.8(局方2液)での薬物溶出性を評価したところ、試験開始後1時間で14.9%、4時間で46%、6時間で61%であった。

この腸溶性徐放微粒子10部、寒天0.5部、乳糖90部、マンニトール95.5部、クエン酸4部、精製水60部よりなる懸濁液147mgを鋳型中で乾燥(25℃、-760mmHg)し固形製剤を得た。得られた錠剤は硬度2.5kp、口腔内崩壊時間6秒であった。

また、本錠剤のpH1.2(局方1液)での薬物溶出性を評価したところ、試験開始後2時間において、13.1%であった。さらに、pH6.8(局方2液)での薬物溶出性を評価したところ、試験開始後1時間で18%、4時間で47%、6時間で62%であった。

産業上の利用の可能性

本発明は、塩酸タムスロシンまたはその塩を腸溶性の徐放性微粒子とすることにより、急激な血漿中濃度の立ち上がりに起因する起立性低血圧の副作用を抑制可能な塩酸タムスロシンまたはその塩の口腔内崩壊錠を提供するものである。また、口腔内でザラツキ感のない大きさの腸溶性徐放微粒子とするで、口腔内崩壊錠としての特性を損なわず、口腔内で速く崩壊、溶解するにもかかわらず、徐放性を有するという、一見相反する機能を付与した塩酸タムスロシンまたはその塩の口腔内崩壊錠を提供するものである。

請 求 の 範 囲

1. ①タムスロシンまたはその塩、および少なくとも②腸溶性物質からなり、さらに必要に応じて③水不溶性物質を含む、以下の特徴を有する口腔内崩壊錠用腸溶性徐放微粒子。
 - 1) 平均粒子径が約 $5 - 250 \mu\text{m}$ の粒子であり、かつ
 - 2) 該粒子を含む口腔内崩壊錠につき日本薬局方記載の溶出試験法で溶出試験を行うとき、
 - a) pH 1.2 における試験開始後 2 時間のタムスロシンまたはその塩の溶出率が 25 % 以下、かつ
 - b) pH 6.8 におけるタムスロシンまたはその塩の 50 % 溶出する時間が 0.5 - 5 時間の範囲である
2. 腸溶性物質が、腸溶性高分子および／または高級脂肪酸である請求項 1 に記載の口腔内崩壊錠用腸溶性徐放微粒子。
3. 水不溶性物質が、水不溶性高分子および／またはワックス類である請求項 2 に記載の口腔内崩壊錠用腸溶性徐放微粒子。
4. タムスロシンまたはその塩の溶出を制御膜および／またはマトリックスで制御することを特徴とする請求項 3 に記載の口腔内崩壊錠用腸溶性徐放微粒子。
5. 腸溶性基剤を含む層またはマトリックスを、溶出液と接する層または最外層に配置し、水不溶性物質を含む層を、少なくとも腸溶性基剤の層よりも内層に配置する請求項 4 に記載の口腔内崩壊錠用腸溶性徐放微粒子。
6. ①タムスロシンまたはその塩、および少なくとも②腸溶性物質からなり、さらに必要に応じて③水不溶性物質を含む、以下の特徴を有する口腔内崩壊錠用腸溶性徐放微粒子の製造方法。
 - 1) 平均粒子径が約 $5 - 250 \mu\text{m}$ の粒子であり、かつ
 - 2) 該粒子を含む口腔内崩壊錠につき日本薬局方記載の溶出試験法で溶出試験を行うとき、
 - a) pH 1.2 における試験開始後 2 時間のタムスロシンまたはその塩

の溶出率が25%以下、かつ

- b) pH6.8におけるタムスロシンまたはその塩の50%溶出する時間が0.5－5時間の範囲である

要約書

本発明は、口腔内崩壊錠に含むことが可能なタムスロシンまたはその塩の腸溶性徐放微粒子およびその製造法に関する。さらに詳しくは、本発明は、①タムスロシンまたはその塩、および少なくとも②腸溶性物質からなり、さらに必要に応じて③水不溶性物質を含む、以下の特徴を有する口腔内崩壊錠用腸溶性徐放微粒子、

- 1) 平均粒子径が約 $5 - 250 \mu\text{m}$ の粒子であり、かつ
- 2) 該粒子を含む口腔内崩壊錠につき日本薬局方記載の溶出試験法で溶出試験を行うとき、
 - a) pH 1.2 における試験開始後 2 時間のタムスロシンまたはその塩の溶出率が 25 % 以下、かつ
 - b) pH 6.8 におけるタムスロシンまたはその塩の 50 % 溶出する時間が 0.5 - 5 時間の範囲である

およびその製造法に関する。